# INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°82

BUSCA REALIZADA EM 29 DE JULHO DE 2020

## APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

## FORAM ENCONTRADOS 16 ARTIGOS E 3 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

# SUMÁRIO

# VACINAS

## ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ *ALEMANHA E ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Recentemente, Mulligan *et al.* relataram dados de segurança, tolerabilidade e resposta de anticorpos de um ensaio clínico não randomizado de fase 1/2, aberto, controlado por placebo (NCT04380701) em fase controlada por placebo e cego por observador com BNT162b1, um RNA mensageiro modificado que codifica o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *spike* do SARS-CoV-2. Neste artigo, os autores descrevem respostas de anticorpos e células T após a vacinação com BNT162b1 de um segundo ensaio de fase 1/2, não randomizado e aberto, em adultos saudáveis, entre 18 e 55 anos de idade. Assim, 60 participantes de ambos os sexos foram vacinados com o BNT162b1 na Alemanha. Doze participantes por grupo de dose de 1 µg, 10 µg, 30 µg e 50 µg receberam uma primeira dose no dia 1 e foram estimulados no dia 22 (exceto um indivíduo em cada coorte de 10 e 50 µg que descontinuou por razões não relacionadas ao medicamento do estudo) e 12 participantes receberam uma dose principal de 60 µg apenas no dia 1. As concentrações de IgG de ligação a RBD e os títulos neutralizantes de SARS-CoV-2 foram avaliados na linha de base, 7 e 21 dias após a dose inicial de BNT162b1 (dias 8 e 22) e 7 e 21 dias após a dose de reforço (dias 29 e 43), exceto para a coorte de 60 µg, que recebeu apenas uma dose inicial. Os autores reportam que duas doses de 1 a 50 µg de BNT162b1 provocaram respostas robustas de células T CD4+ e CD8+ e fortes respostas de anticorpos, com concentrações de IgG de ligação a RBD claramente acima daquelas em um painel de soro humano convalescente (HCS) de COVID-19. No dia 43, os títulos médios geométricos neutralizantes do soro de SARS-CoV-2 foram de 0,7 vezes (1 µg) a 3,5 vezes (50 µg) os de HCS. Além disso, houve produção robusta de IFNγ a partir de células T CD4+ e CD8+, indicando uma resposta imunológica favorável, com propriedades antivirais e de imunidade. Assim, os autores concluem que o estudo confirma a dependência da dose de IgG de ligação à RBD e respostas de neutralização e reproduz achados anteriores doses de 10 e 30 µg de BNT162b1 no estudo americano. Além disso, a produção de anticorpo específico para RBD, as células T e as respostas favoráveis às citocinas induzidas pela vacina de mRNA do BNT162b1 sugerem múltiplos mecanismos benéficos com potencial para proteção contra COVID-19.[1]

**QUALIDADE METODOLÓGICA**

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal* Checklist *for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, 9 de 9 critérios foram contemplados. Limitações apontadas pelos autores são: o pequeno tamanho amostral, inclusão de participantes de até 55 anos de idade e a necessidade de estudar a persistência da resposta imune por um período mais longo. Além disso, deve-se destacar que este artigo está em base pré-print, não tendo sido revisado por pares.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

## VACINA MRNA-1273

ESTUDO PRÉ-CLÍNICO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesse estudo, os autores avaliaram o efeito da vacina candidata mRNA-1273 contra a replicação viral do SARS-CoV-2 em primatas não humanos. Vinte e quatro macacos *Rhesus* foram divididos em três grupos: vacina 10ug; vacina 100 µg; placebo. Todos os animais foram vacinados via intramuscular na semana 0 e na semana 4. Após as duas vacinas, os animais apresentaram aumento (dose dependente) da ligação de IgG à proteína S-2P do vírus. Da mesma forma, houve um aumento dependente da dose na atividade neutralizante, de forma que os animais vacinados com 10 µg apresentaram uma média geométrica recíproca (MGR) de diluição inibidora de 50% (DI50) de 63 em 4 semanas após a primeira vacina, que aumentou para 103 em 4 semanas após a segunda vacinação. Nos animais que receberam a dose de 100 µg, os valores de GMT foram de 305 com 4 semanas após a primeira dose e 1862 após a segunda vacinação. Para avaliar a eficácia protetora da mRNA-1273, todos os animais receberam doses infecciosas de SARS-CoV-2 administradas 4 semanas após a segunda vacinação por vias intratraqueal e intranasal. Dois dias após a infecção, apenas um dos oito animais em cada um dos grupos de doses da vacina possuía RNA subgenômico detectável, em comparação com oito dos oito animais no grupo controle. No dia 2, nenhum dos oito animais no grupo de doses de 100 µg possuía RNA subgenômico detectável em amostras de *swab* nasal, em comparação com cinco de oito animais no grupo de doses de 10 µg e seis de oito animais no grupo controle. Os resultados aqui apresentados fornecem dados sobre a imunogenicidade da vacina mRNA-1273 e a proteção das vias aéreas superiores e inferiores em primatas não humanos.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *The Arrive guidelines*, o estudo apresenta boa qualidade metodológica. No entanto, os autores descreveram superficialmente os dados dos animais e suas condições veterinárias. Informações sobre o procedimento dos experimentos, como o local de realização e se os animais foram anestesiados, não foram mencionados. Além disso, os autores não explicaram o cálculo da amostra, de 24 animais.

## VACINAS

REVISÃO NARRATIVA \ *ARGENTINA*

O objetivo deste artigo é fornecer um guia que serve para interpretar e monitorar os esforços que estão sendo realizados em todo o mundo, no intuito de obter uma vacina que possa gerar imunidade contra o SARS-CoV-2, agente causador da COVID-19. Segundo os autores, cinco meses após a detecção da doença (fev–jun), já existiam 102 vacinas em diferentes estágios de desenvolvimento, registradas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), correspondentes a 8 plataformas com estratégias diferentes, e novas aparecem todos os dias. Entre as diferentes tecnologias implantadas para o desenvolvimento desta tecnologia, os autores citam exemplos de vacinas baseadas em vírus completos atenuados ou inativados, subunidades de proteínas recombinantes ou ácidos nucleicos (RNA e DNA). Citam o exemplo das vacinas de vírus completo da empresa Sinovac (China) e do Instituto de Produtos

Biológicos de Pequim (China)/Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan (China), que começaram a testar clinicamente (em humanos) uma versão inativada do SARS-CoV-2, e também mencionam os esforços de outros grupos, como a Universidade de Osaka/BIKEN/NIBIOHN (Japão), que se encontra em fases pré-clínicas de desenvolvimento. Em relação às vacinas baseadas em vetores virais (não replicantes), os autores descrevem que a gigante farmacêutica americana Johnson & Johnson está trabalhando nessa abordagem, assim como outras empresas e várias universidades e centros de pesquisa, como: Universidade de Osaka, BIKEN, NIBIOHN (Japão), Universidade de Oxford (Inglaterra), Centro Nacional de Biotecnologia (CNB-CSIC) ) (Espanha), Universidade de Manitoba (Canadá), DZIF - Centro Alemão de Pesquisa de Infecções (Alemanha). Sobre as vacinas baseadas em ácidos nucleicos, os autores citam as iniciativas da Inovio Pharmaceuticals (EUA), que já possui uma vacina baseada em DNA viral sendo avaliada em um ensaio clínico de fase 1, e de outras instituições com vacinas de DNA em ensaios pré-clínicos: Instituto Karolinska (Suécia), Cobra Biologics (Suécia) (Projeto OPENCORONA), Osaka Universidade, AnGes, Takara Bio, Takis/Applied DNA Sciences, Evvivax (Japão). Em relação às vacinas de RNA viral, a Moderna (Inglaterra), assim como o NIAID (EUA) desenvolveram vacinas da mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas, que se encontram em fase clínica 1. Outras instituições que possuem vacinas de RNA em ensaios pré-clínicos são a Universidade de Fudan (China), Universidade de Xangai JiaoTong (China). Em relação às estratégias baseadas em diferentes proteínas virais, são citadas as iniciativas da AdaptVac (consórcio PREVENT-nCoV), ExpreS2ion, IMV Inc (Dinamarca), Instituto Nacional de Doenças Infecciosas WRAIR/USAMRIID (EUA), Universidade de Osaka (Japão), BIKEN/Institutos Nacionais de Inovação Biomédica (Japão) , Clover Biopharmaceuticals Inc (China), GSK (Inglaterra), Dynavax (EUA), Universidade de Pittsburgh (EUA). Por fim, os autores concluem que essa variedade de vacinas em desenvolvimento representará um enorme desafio para as organizações internacionais, para a avaliação, comparação e seleção daquelas que atendem aos critérios regulatórios essenciais de segurança e eficácia e que, por outro lado, podem ser produzidas em quantidades suficientes para suprir a demanda mundial.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não foi usada ferramenta para avaliação da qualidade metodológica do artigos de revisão. Em leitura crítica, foi observado que, apesar dos inúmeros artigos citados sobre os princípios básicos e mecanismos de ação de cada tipo de vacina, os autores não informaram as estratégias utilizadas para selecionar as referências apresentadas nesta revisão. Segundo os autores, as informações apresentadas neste artigo foram atualizadas em 30 de abril de 2020. Dessa forma, recomenda-se cautela na interpretação das informações sobre as fases de desenvolvimento de cada vacina.

## VACINA CONTRA INLUENZA

ESTUDO ECOLÓGICO \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste estudo, foi feita uma análise investigativa sobre a possível ligação entre a taxa de cobertura vacinal contra influenza (VCR) em idosos (≥ 65 anos de idade) e o risco de infecção por COVID-19 ou gravidade da doença. Os autores reportam uma correlação positiva estatisticamente significante

($p$ < 0,05) entre a VCR e a incidência, bem como a mortalidade na Europa e nos EUA da população com 65 anos ou mais. A correlação entre a VCR e taxa de fatalidades (CFR) para a Europa também é estatisticamente significativa, enquanto a relação VCR-CFR para os EUA não é ($p$ = 0,1995) (fig. 1). As duas correlações mais fortes são aquelas entre o VCR na Europa e a incidência e mortalidade de COVID-19 na Europa ($r$ = 0,66 ± 0,13, $p$ = 0,000017 e $r$ = 0,68 ± 0,13, $p$ = 0,000006, respectivamente). Assim, concluem que o recebimento de vacina (s) sazonal (s) contra influenza no passado pode ser um fator de risco adicional para idosos em termos de maior suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 e maior probabilidade de um resultado letal em caso de infecção e que mais pesquisas sobre esse possível fator de risco são urgentemente necessárias.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar estudos ecológicos. A metodologia desse estudo é fragilmente descrita. Os autores não identificaram nenhum fator de confusão, tendo em vista a natureza retrospectiva do estudo. Vale ressaltar que esses resultados fornecem apenas uma correlação e não uma associação causal, sugerindo a necessidade de avaliação prospectiva desses dados. Esse estudo ainda não foi avaliado por pares.

## TOCILIZUMABE

### REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *TAIWAN*

Trata-se de revisão sistemática e metanálise para investigar o impacto do tocilizumabe na mortalidade de pacientes com COVID-19. Pesquisou-se os bancos de dados PubMed, Cochrane Library, Embase, MedRxiv e BioRxiv. O desfecho primário foi mortalidade por todas as causas. Os desfechos secundários incluíram a admissão na UTI e a exigência de VMI. Ao final do processo de busca e seleção, apenas 7 estudos retrospectivos foram projetados para comparar a eficácia clínica do tocilizumabe e seus comparadores no tratamento infecções por SARS-CoV-2. No geral, a metanálise envolveu um total de 593 pacientes, incluindo 241 no grupo tocilizumabe e 352 no grupo controle. Como os estudos incluídos foram ensaios observacionais retrospectivos, o risco de viés foi avaliado usando a Escala de Newcastle-Ottawa. O escore de avaliação da qualidade de cada estudo foi 6, indicando alto risco de viés. A análise conjunta revelou que a mortalidade por todas as causas de pacientes com COVID-19 no grupo tocilizumabe foi de 16,2% (39/241), o que foi menor em comparação ao grupo controle (24,1%, 85/352). No entanto, a diferença não atingiu significância estatística (RR = 0,61; IC 95%: 0,31–1,22, $I^2$ = 68%). Cinco estudos relataram a taxa de admissão na UTI, e a análise combinada mostrou um risco semelhante de admissão na UTI entre o grupo tocilizumabe e os grupos controle (35,0% *vs.* 15,8%, RR = 1,51; IC 95%: 0,33–6,78, $I^2$ = 86%). Três estudos relataram a necessidade de VMI, e a análise agrupada revelou risco semelhante entre o tocilizumabe e os grupos controle (32,4% *vs.* 28,6%, RR = 0,82; IC 95%: 0,14–4,94, $I^2$ = 91%). Somente a análise de subgrupos de dois estudos realizados na França mostrou diferença significativa nas taxas de mortalidade entre o tocilizumabe e os grupos controle. No geral, a taxa de mortalidade para pacientes tratados com tocilizumabe com COVID-19 desses 7 estudos variou de 3,2% a 38,6%, o que provavelmente reflete a qualidade do atendimento como um todo, apesar de que dosagem e população podem desempenhar um papel.

Em conclusão, com base em evidências de baixa qualidade, não há sugestão de que o tocilizumabe traga qualquer benefício adicional para pacientes com COVID-19 grave. Portanto, recomendações adicionais de tocilizumabe devem ser interrompidas até que evidências de alta qualidade de estudos randomizados em andamento sejam disponibilizados.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 9 de 16 critérios foram atendidos. As limitações do estudo foram: os autores não fizeram protocolo a priori, nem explicaram a escolha do tipo de estudo da revisão. Ademais, não realizaram extração de dados em duplicata, nem providenciaram lista de estudos excluídos. As fontes de financiamento dos estudos individuais não foram declaradas. O impacto do risco de viés dos estudos da metanálise não foi explorado, assim como não foi investigado o risco de viés de publicação.

## CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

### REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE \ *EGITO*

O estudo avaliou a taxa de cura, duração da internação, progressão radiológica, agravamento clínico, necessidade de ventilação mecânica, ocorrência de efeitos colaterais e mortalidade em pacientes com COVID-19, tratados apenas com cloroquina (CQ) ou com hidroxicloroquina (HCQ) em comparação ao tratamento padrão, em pacientes com COVID-19 tratados com uma combinação de CQ/HCQ e azitromicina (AZM) em comparação ao tratamento padrão. Foram realizadas revisão sistemática e metanálise por meio do levantamento de estudos observacionais ou de intervenção, publicados ou pré-impressos, em bancos de dados disponíveis entre 2019 a junho de 2020. Também foram analisadas as listas de referência de artigos de estudo *in vivo* que eram pertinentes para o levantamento. Os riscos relativos combinados (RRs), média padrão e os intervalos de confiança de 95% (ICs) foram calculados com o modelo de efeitos aleatórios. Todas as etapas foram conduzidas de acordo com o Manual Cochrane de Revisão Sistemática e Metanálise. 23 artigos cumpriram os critérios para inclusão no estudo, além de 12 artigos que foram adicionados manualmente. Do total, 14 artigos entraram para a metanálise. O tempo de internação hospitalar foi menor no tratamento padrão em comparação com o grupo HCQ, sendo a média padrão de internação 0,57, IC 95% e 0,20-0,94. No geral, a cura virológica nos dias 4, 10 e 14, entre os pacientes expostos à HCQ, não diferiu significativamente dos pacientes que receberam tratamento padrão [(RR = 0,92, IC 95% 0,78–1,15), (RR = 1,11, IC 95% 0,74–1,65), (RR = 1,21, IC 95% 0,70–2,01) e (RR = 0,98, IC 95%, 0,76–1,27)], respectivamente. A melhora radiológica ou a piora clínica também não foram estatisticamente diferentes entre HCQ e tratamento padrão [(RR = 1,11, IC 95% 0,64–1,65) e (RR = 1,28, IC 95% 0,33–4,99)]. Da mesma forma, a necessidade de ventilação mecânica (VM) não foi significativa entre o grupo HCQ e o atendimento padrão (RR = 1,5, IC 95% 0,78–2,89). Por outro lado, os efeitos colaterais foram mais relatados no grupo HCQ do que no grupo com tratamento padrão (RR = 3,14, IC 95% 1,58–6,24). Apesar disso, a mortalidade entre o HCQ não foi afetada pela administração da HCQ (RR = 3,14, IC 95% 1,58–6,24); a análise de meta-regressão revelou que a vida no campo é um forte preditor



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

de mortalidade. A duração da internação hospitalar entre pacientes que receberam HCQ + AZM não diferiu significativamente do tratamento padrão (média padrão = 0,77, IC 95% 0,46–1,08). Apesar da cura virológica e da necessidade de VM não diferiram significativamente [(RR = 3,23, IC 95% 0,70–14,97) e (RR = 1,27, IC 95% 0,7–2,13)], a mortalidade entre o grupo HCQ + AZM foi significativamente maior do que entre os pacientes com cuidados padrão (RR = 1,8, IC 95% 1,19–2,27). Dessa forma, a revisão mostrou que a HCQ prolongou a duração da internação hospitalar e não aumentou a cura virológica geral nos dias 4, 10 ou 14 após o início do tratamento. Além disso, a HCQ não diminuiu a necessidade de VM, a progressão radiológica, a piora clínica da doença ou morte. Além disso, o tratamento com HCQ + AZM não afetou a cura virológica e a necessidade de VM. No entanto, essas duas drogas combinadas aumentaram a duração da internação e a mortalidade. Futuros ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar essas conclusões.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o artigo contempla 15 dos 16 critérios listados. Os autores cumpriram com todos os requisitos para uma análise meticulosa de evidências disponíveis a respeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina, ou o combinado de hidroxicloroquina e azitromicina para o tratamento de pacientes com COVID-19. Os autores apenas não mencionaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão.

## ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS

### COORTE PROSPECTIVA \ COREIA DO SUL

Esta coorte teve como objetivo examinar a associação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e resultados clínicos piores entre adultos hospitalizados com COVID-19, usando o banco de dados nacional de saúde da Coreia do Sul. O estudo incluiu 1.824 adultos (com idade ≥ 19 anos) hospitalizados com COVID-19 entre 20 de janeiro e 8 de abril de 2020. Verificamos a exposição aos AINEs de acordo com uma abordagem de intenção de tratar. O desfecho primário foi composto de morte hospitalar, admissão em UTI, uso de ventilação mecânica e sepse. Os desfechos secundários foram complicações cardiovasculares e insuficiência renal aguda. Dos 1.824 adultos hospitalizados com COVID-19 na Coreia do Sul, havia 354 usuários de AINEs (19%) e 1.470 não usuários (81%). Os usuários de AINEs eram mais velhos que os não usuários (idade média de 54,1 anos [desvio padrão 17,6] versus 47,8 anos [19,1], diferença padronizada absoluta (aSD) = 0,43), mas tinham distribuição sexual semelhante (58% versus 59% feminino; aSD = 0,01). Exceto pelo histórico de insuficiência renal, os usuários de AINEs apresentavam mais comorbidades e maior uso de medicamentos em comparação aos não usuários. Entre os 74 eventos compostos primários, 22 ocorreram em usuários de AINEs (incidência cumulativa 6,2%) e 52 (3,5%) em não usuários. Comparado ao não uso, o uso de AINEs foi associado a um risco aumentado de 54% do resultado composto primário (OR = 1,54 [IC 95% 1,13–2,11]). Houve 31 eventos de complicações cardiovasculares (usuários de AINEs: 9 [2,5%]; não usuários: 22 [1,5%]) e 7 eventos de insuficiência renal aguda (usuários de AINEs: 3 [0,9%]; não usuários: 4 [0,3%]). Comparado com o não uso, o uso de AINEs teve uma associação positiva

insignificante com complicações cardiovasculares (OR = 1,54 [IC 95%: 0,96–2,48]) e insuficiência renal aguda (OR = 1,45 [IC 95%: 0,49–4,14]). Não houve diferença entre a associação entre o uso de AINEs e o risco do desfecho composto primário por formulação de AINEs, sexo e histórico de hipertensão e hiperlipidemia. O risco do *endpoint* primário composto associado ao uso de AINEs foi significativamente maior entre adultos de meia idade (45–64 anos; OR = 3,28 [IC 95%: 1,98–5,43]) e entre pacientes sem histórico de diabetes mellitus (OR = 1,70 [IC 95%: 1,20–2,41]). Em resumo, o uso de AINEs foi associado a piores resultados em comparação ao não uso entre pacientes hospitalizados com COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: não relatar o tempo de seguimento médio ou de pessoas-tempo dos participantes; não esclarecer se houve perda de seguimento ou como foram imputados os dados faltantes.

## RESVERATROL E COBRE

### COORTE RETROSPECTIVA \ *ÍNDIA*

O objetivo do estudo foi avaliar se o uso de dois compostos nutracêuticos de baixo custo, o resveratrol e o cobre, têm efeito na redução da tempestade de citocinas e da sepse, principais causas de morte em pacientes com COVID-19. Foram analisados dados retrospectivos de pacientes diagnosticados com COVID-19 e que receberam resveratrol e cobre em baixas doses. A análise foi realizada com 230 pacientes com COVID-19 grave que necessitavam de suporte de oxigênio inalatório e foram admitidos em um hospital de Mumbai entre os dias 1º de abril e 13 de maio de 2020. Trinta desses pacientes receberam, além do tratamento padrão, resveratrol e cobre em doses de 5,6 mg e 560 ng, respectivamente, por via oral, uma vez a cada 6 horas, até a alta ou a morte. Essas doses foram baseadas nos estudos pré-clínicos conduzidos pelo grupo e foram quase 50 vezes e 2000 vezes menores, respectivamente, do que aquelas recomendadas como suplementos. Uma análise multivariada ajustada foi usada para modelar o resultado da morte nesses pacientes e avaliar os fatores associados a esse evento. Utilizou-se análise de regressão logística binária, com idade, sexo, presença de comorbidades e recebimento de resveratrol-cobre como covariáveis. Os dados foram atualizados em 30 de maio de 2020. O número de mortes em pacientes que receberam resveratrol-cobre e ou apenas o atendimento padrão foi de 7/30 (23,3%, IC 95% 8,1%–38,4%) e 89/200 (44,5%, IC 95% 37,6%–51,3%), respectivamente. Na análise multivariada, idade > 50 anos [*odds ratio* (OR) 2,558, IC 95% 1,445–4,302, $p$ = 0,0011] e sexo feminino (OR 1,939, IC 95% 1,079–3,482, $p$ = 0,0267) foram significativamente associados com morte. Por outro lado, a presença de comorbidades não foi associada com a morte (OR 0,713, IC 95% 0,405–1,256, $p$ = 0,2421). Houve uma tendência de redução da morte em pacientes recebendo resveratrol-cobre (OR 0,413, IC 95% 0,164–1,039, $p$ = 0,0604). Os autores reforçam que os resultados apresentados são preliminares, mas que usaram uma combinação de pequenas quantidades de nutracêuticos comumente utilizados na população, que são baratos e não são tóxicos e, portanto, podem ser amplamente acessíveis globalmente. A redução de quase duas vezes na mortalidade com resveratrol-cobre observada no estudo precisa ser confirmada em outros estudos controlados e randomizados.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o artigo contempla 7 dos 11 critérios listados. Os autores não mencionam os fatores de confusão que podem alterar a interpretação dos dados e não apresentam alternativas para lidar com os possíveis vieses decorrentes disso. Todos os pacientes do estudo receberam hidroxicloroquina (400mg- 2x/dia no primeiro dia e 1x/dia por 4 dias), azitromicina (500 mg/dia), vitamina D (60.000 ui/semana por 6 semanas ) e vitamina C (500mg/dia), os quais podem ter efeito sobre os desfechos mencionados.

## INTERFERON-ALFA-2B

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Neste estudo de coorte retrospectiva, utilizando dados de 446 pacientes com COVID-19, os pesquisadores observaram a influência da administração precoce de interferon-alfa2b na mortalidade e na duração da hospitalização de pacientes de dois centros médicos regionais na China. Segundo os autores, os interferons (IFNs) demonstram eficácia clínica no tratamento de várias infecções virais, e estão sendo considerados para o tratamento de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Assim, de um total de 730 pacientes que foram diagnosticados com o novo coronavírus nos dois centros médicos, alguns prontuários foram excluídos, restando, no final, 446 pacientes que entraram no estudo de acordo com os critérios de inclusão estabelecido pelos pesquisadores. Os resultados da análise revelam que os principais sintomas na admissão foram febre (82,7%), tosse (67,7%), fadiga, dores no corpo ou nos músculos (20,2%) e dor no peito ou falta de ar (18,4%). Os exames laboratoriais mostraram 61,3% de eosinopenia, 46,2% de linfopenia e 36,7% de desidrogenase lática elevada (LDH) nas primeiras 24 h de admissão. Os investigadores calcularam, ainda, o tempo desde a admissão até o início da terapia com IFN, chegando à conclusão que 68,2% dos usuários receberam a primeira dose de IFN nos primeiros 2 dias hospitalização e 89,3% receberam a primeira dose nos primeiros 5 dias. Baseado no fato de que a primeira reavaliação do quadro dos pacientes por Tomografia Computadorizada (TC) e que o ajuste das estratégias de tratamento também seriam realizados por volta do quinto dia de hospitalização, os autores determinaram, empiricamente, que o início da terapia com IFN nos primeiros 5 dias de hospitalização era considerada precoce. Baseado neste critério, a coorte foi subdividida em três grupos: 216 (48,4%) receberam IFN precocemente, 26 (5,8%) receberam terapia com IFN de forma tardia e 204 (45,7%) não receberam terapia de IFN. Em relação à avaliação geral dos pacientes internados, o grupo que recebeu IFN tardiamente apresentou uma maior estadia hospitalar, um atraso no aparecimento de melhora identificada através da TC e também um curso mais longo da doença, contando desde o início dos sintomas até a alta hospitalar. O grupo que recebeu IFN tardiamente também teve pacientes mais graves e críticos determinados retrospectivamente de acordo com a diretriz chinesa do CDC. Além disso, os resultados mostraram que houve diferença significativa na mortalidade entre os três grupos, sendo de 0,9% no grupo que recebeu IFN precocemente, de 15,4% no grupo que recebeu IFN tardiamente e de 4,9% no grupo não tratado com IFN ($p < 0,001$). Quanto ao tempo de internação, não houve diferença significativa entre as curvas de eventos cumulativos do grupo IFN precoce e do grupo que não recebeu IFN ($p = 0,335$), enquanto o grupo IFN tardio exibiu maior hospitalização do que o grupo

que não recebeu IFN ($p$ = 0,016). Em resumo, os pesquisadores concluem que, entre os pacientes com COVID-19 graves a críticos, o tratamento precoce com IFN-alfa2b foi associado à redução da mortalidade hospitalar, enquanto que nenhum benefício significativo foi associado ao uso de IFN-a2b em pacientes moderadamente enfermos.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Algumas fragilidades do estudo foram: não há menção se o seguimento dos participantes foi completo, assim também não há relato de estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto; há menção sobre fatores de confusão, mas as estratégias para minimizá-los não foram mencionadas; a posologia dos medicamentos utilizados no tratamento dos grupos não foram descritas; o estudo é retrospectivo e não randomizado, o que pode influenciar na interpretação dos resultados. Assim, ensaios clínicos randomizados ainda são necessários para avaliar a eficácia clínica do IFN no tratamento de pacientes com COVID-19.

## HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA, MIDAZOLAM, PROPOFOL, CETAMINA, CISATRACÚRIO E FENTANIL

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de um estudo observacional transversal que teve como objetivo avaliar a utilização dos medicamentos hidroxicloroquina e cloroquina, além de outros medicamentos administrados como terapia de suporte, como bloqueadores neuromusculares, sedativos e analgésicos, em 47 hospitais de Nova York durante a pandemia de COVID-19, entre os meses de março, abril e maio de 2020. Para tal, os pesquisadores utilizaram uma plataforma (Comparative Rapid Cycle Analytics) para identificar as tendências atuais de utilização dos medicamentos conhecidos por serem usados para tratar ou fornecer cuidados de suporte aos pacientes com COVID-19. Segundo os autores, os dados dos pacientes internados e ambulatoriais eram recebidos diariamente, quase em tempo real, permitindo a elaboração de relatórios contendo informações sobre as tendências de utilização dos medicamentos selecionados. Como resultados, foram identificadas tendências de utilização para 7 medicamentos empregados no tratamento de pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 (hidroxicloroquina, cloroquina, midazolam, propofol, cetamina, cisatracúrio e fentanil). Os dados demonstraram aumentos acentuados na utilização agregada de hidroxicloroquina e cloroquina. Os pacientes começaram a receber HCQ ou CQ a partir de 15 de março, com um notável aumento médio de utilização de 20% por dia, até 31 de março de 2020. A quantidade líquida de unidades de medicamentos por dia para midazolam, propofol, cetamina, cisatracúrio e fentanil também aumentou durante todo período do estudo, o que foi consistente com o aumento do número de pacientes hospitalizados com COVID-19. Após o pico de utilização, que se deu aproximadamente entre 17 de março a 28 de abril, o uso de todos os medicamentos do estudo começou a diminuir em momentos diferentes ao longo de maio de 2020. Os autores defendem que os dados e observações obtidos com esse tipo de estudo podem apoiar médicos, autoridades do sistema de saúde pública, fabricantes, atacadistas e formuladores de políticas públicas estaduais e federais, a aprimorar a produção de medicamentos e a previsão de demanda e suprimento de medicamentos estratégicos em pandemias atuais ou futuras.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 03 de 08 critérios foram atendidos. Não há descrição clara dos critérios de inclusão das amostras do estudo. O estudo objetivou descrever apenas os tratamentos utilizados por pacientes com COVID-19, durante um período específico da pandemia em NY. Dessa forma, não há qualquer informação sobre os pacientes que utilizaram os tratamentos avaliados no estudo. Não fica claro se fatores de confusão foram identificados e considerados nas análises, nem se estratégias foram utilizadas para lidar com esses possíveis fatores de confusão. Não há informação sobre utilização de análise estatística para tratar os dados coletados.

## TOCILIZUMABE

### ESTUDO TRANSVERSAL \ *ÍNDIA*

O artigo traz um estudo observacional descritivo retrospectivo com dados de 1370 pacientes admitidos com COVID-19 no Departamento de Medicina do Hospital Universitário Lokmanya Tilak, em uma cidade indiana. Em vista da limitação de recursos, os autores decidiram por usar somente os dados de pacientes com pneumonia grave por COVID-19, com infiltrados pulmonares, marcadores inflamatórios elevados e hipóxia persistente (saturação de oxigênio de 94% ou menos, apesar de fornecer oxigênio suplementar de 15 L/min via máscara sem reinalação ou proporção $PaO_2/FiO_2$ inferior a 200). Dos 1370 pacientes, um total de 161 foram considerados para o estudo, pois os demais não atenderam os critérios de inclusão e pelo falecimento de participantes. Destes 161, um total de 70 pacientes receberam uma dose intravenosa única de 400 mg de tocilizumabe (TCZ), enquanto 91 não receberam. Todos os pacientes foram tratados com antibióticos (não especificados), hidroxicloroquina 400 mg, 1x/dia, ivermectina 12 mg, 1x/dia, oseltamivir 75 mg, 2x/dia, heparina de baixo peso molecular 1 mg/kg, SC, 1x/dia, metilprednisolona 125–500 mg IV, 1x/dia. Os resultados desse estudo demonstraram que 8 pacientes do grupo não tratado necessitaram de ventilação invasiva contra 2 pacientes do grupo tratado com TCZ ($p$ = 0,122). Além disso, um paciente no grupo controle e 17 pacientes no grupo TCZ receberam ventilação não invasiva. Quanto à duração da hospitalização, os pesquisadores observaram que a mediana dos dias de hospitalização do grupo tratado foi de 6 dias e do grupo não tratado foi de 14 dias ($p$ = 0,001). Concluindo, o autores associam o uso do tocilizumabe com uma melhor sobrevida em casos de pacientes graves e com hipóxia persistente.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar dos autores classificarem o estudo como uma coorte, o mesmo trata-se de um estudo observacional descritivo. De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 3 de 8 critérios foram contemplados. Foram encontradas as seguintes fragilidades no estudo: o mesmo não traz dados completos sobre a condição clínica dos pacientes; o método de diagnóstico para a COVID-19 não foi mencionado; os fatores de confundimento não foram identificados, e por isso nenhuma estratégia foi adotada para minimizá-los; a mensuração dos resultados não foi feita de forma clara, impossibilitando verificar se esses dados foram medidos de maneira válida e confiável.

# LOPINAVIR/RITONAVIR, METILPREDNISOLONA, AZITROMICINA E PLASMA CONVALESCENTE

## RELATO DE CASO \ IRÃ

O manejo da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) em mulheres grávidas infectadas com SARS CoV-2 é uma tarefa clínica desafiadora. Neste artigo os autores relatam o caso de uma paciente gestante, de 30 anos de idade, com SRAG grave devido à COVID-19, que foi tratada com cuidados de suporte, terapia com corticosteroides e transfusão de plasma. A paciente se encontrava no início da 22º semana de sua terceira gestação (paridade 2; IMC pré-gestacional: 36,1 kg/m²), quando se queixou de mialgia, dispneia, febre, calafrios e tosse seca há 7 dias. Esses sintomas foram acompanhados de náusea, vômito e dor no peito. Foi admitida em 02/04/2020 com febre baixa (37,8°C), taquipneia (frequência respiratória: 24/min) acompanhada de hipoxemia (SpO2 de 76% no ar ambiente), frequência cardíaca aumentada (FC: 98 bpm) com pressão arterial normal (110/70 mmHg). Devido à hipoxemia contínua (SPO2 de 76 a 80%), a paciente foi transferida para a UTI. Recebeu dose profilática de enoxaparina (60 mg/dia por injeção subcutânea). Após confirmação da infecção por SARS CoV-2 no exame de RT-PCR, a paciente passou a receber, de acordo com protocolo clínico interno, lopinavir/ritonavir (400/100 mg por dia) e azitromicina (500 mg dose de carga e 250 mg/dia), bem como terapia precoce com metilprednisolona (500 mg (2x/dia, por 2 dias). Dada a baixa relação $PaO_2/FIO_2$, indicando hipoxemia persistente, e apesar dos cuidados de suporte intensivos na UTI, terapia antiviral e terapia precoce com corticosteroides, a paciente tornou-se candidata à transfusão de plasma convalescente. As transfusões foram realizada em duas sessões (500 ml para cada sessão) nos dias 10 e 11 de internação. Foi observada uma leve melhora clínica, bem como a uma diminuição nos marcadores inflamatórios após as transfusões. A paciente recebeu alta em 02 de maio de 2020, após 31 dias de internação. O crescimento do feto avaliado por ultrassonografia obstétrica foi normal durante toda internação. Os autores concluem que a terapia criteriosa com corticosteroides, juntamente com a transfusão de plasma convalescente para suprimir a viremia e a tempestade de citocinas, pode levar a resultados favoráveis nas gestantes com SRAG causada pela infecção por SARS-CoV2 sem infecção bacteriana sobreposta.[12]

**QUALIDADE METODOLÓGICA**

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios foram atendidos. As características demográficas da paciente foram parcialmente descritas. Embora os autores tenham descrito toda história clínica da paciente, essa não foi apresentada em uma linha do tempo detalhada. Por exemplo, não há informação sobre o dia do início e a duração do tratamento com os antivirais e antibióticos recebidos pela paciente. Por fim, não há informação sobre possíveis efeitos adversos relacionados aos tratamentos recebidos.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL

## IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

RELATO DE CASO \ *JAPÃO*

Um homem de 69 anos foi internado com diagnóstico de pneumonia devido ao SARS-CoV-2 (dia 0) e foi submetido a intubação endotraqueal a partir do dia 3. Embora sua condição respiratória tenha melhorado e os medicamentos anestésicos tenham sido descontinuados, nenhum reflexo de tosse foi observado, apesar da intubação ter sido mantida até o dia 17. Um exame neurológico no dia 17 revelou uma escala de coma de Glasgow de G4VTM6 e os reflexos tendinosos diminuíram. Os reflexos de Babinski não haviam evoluído. A possibilidade de distúrbios motores e sensoriais não pôde ser totalmente avaliada devido ao risco de infecção e ao estado de intubação. A fraqueza muscular dos membros foi levemente observada. Sintomas autonômicos, como íleo paralítico, midríase e anidrose, não eram comuns. No entanto, a tomografia computadorizada do cérebro não mostrou anormalidade característica de acidente vascular cerebral isquêmico ou encefalomielite disseminada aguda. Por isso, suspeitou-se de que ele tivesse desenvolvido a síndrome de Guillain-Barré (GBS), mas exames mais específicos não puderam ser realizados devido aos riscos de infecção. A partir do dia 18 foi administrada imunoglobulina intravenosa e a ausência do reflexo da tosse melhorou. A extubação foi realizada com sucesso no dia 23. O relato sugere que distúrbios neurológicos, incluindo o GBS, devem ser considerados quando pacientes com SARS-CoV-2 forem entubados e apresentarem perda do reflexo da tosse durante o período de tratamento.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Case Reports* o artigo contempla 5 dos 8 critérios listados. Não é apresentada a característica demográfica do paciente, bem como sua história clínica também não é explorada.

## CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *JAPÃO*

Nesse estudo, os autores relatam que alguns medicamentos estão sendo avaliados quanto à eficácia e segurança no combate à COVID-19, como a cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ). A CQ foi o primeiro medicamento a demonstrar eficácia contra a COVID-19, segundo um estudo chinês. Já a HCQ demonstrou inibir a replicação viral de SARS-CoV-2 em estudos *in vitro*. Outra terapia capaz de inibir a replicação viral de SARS-CoV-2 *in vitro* foi a ivermectina. Os autores citam ainda o estudo de Gautret *et al.*, que demonstrou que a terapia combinada de HCQ e azitromicina foi benéfica no tratamento da COVID-19. Já o estudo de Molina *et al.*, relatou que essa terapia conjunta não foi eficaz contra casos graves de COVID-19. Assim, os autores desse estudo concluem que a HCQ em combinação com a azitromicina pode ser um tratamento promissor para pacientes com COVID-19.[14]



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion* , 3 de 6 critérios foram atendidos. Em análise crítica, trata-se de uma discussão importante a respeito do tratamento da COVID-19, no qual alguns medicamentos podem ser mais eficazes se utilizados de maneira precoce. No entanto, não fica claro se os autores tem ampla experiência no assunto. A literatura não foi amplamente utilizada, assim, estudos contrários à opinião dos autores não foram citados no estudo.

## ENOXAPARINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesse estudo, os autores apresentam uma orientação sobre o tratamento e prevenção de coagulopatias relacionadas à COVID-19. Após a revisão das evidências disponíveis, os autores consideraram uma abordagem em três níveis para estratificar a intensidade da anticoagulação para orientar e auxiliar na tomada de decisão. Os 3 níveis são: anticoagulação de baixa intensidade (nível I), anticoagulação de intensidade intermediária (nível II) e anticoagulação de dose terapêutica (nível III). Esta última é baseada no quadro clínico apresentado pelo paciente. Caso este apresente insuficiência renal (CrCl < 30, deve ser medicado com enoxaparina (1 mg/kg diariamente por via subcutânea). Se o paciente não apresenta insuficiência renal, a medicação deve ser dependente do índice de massa corporal (IMC) do paciente. Caso o IMC seja > 40 a medicação deve ser com enoxaparina (1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas) com monitoramento do fator anti-Xa. No entanto, se o paciente apresentar IMC < 40, a terapia sugerida é de enoxaparina (1,5 mg/kg diariamente por via subcutânea). Como conclusões, os autores reconhecem que as orientações apresentadas neste artigo têm limitações significativas. Como em outras opções de tratamento para pacientes com COVID-19, esta é uma situação que pode mudar conforme as características de cada local e paciente. Esta orientação não pretende ser um protocolo de gerenciamento, pelo contrário, a intenção dos autores foi fornecer sugestões práticas para os médicos que tratam essa nova doença.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion*, 4 de 6 critérios foram atendidos. Em leitura crítica, percebe-se que os autores não exploraram de maneira ampla a literatura existente a respeito dessa tecnologia no tratamento da COVID-19.

## HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA*

Nesta revisão narrativa, os autores discorrem sobre pesquisas e descobertas do impacto da hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZM) em indivíduos afetados pela COVID-19, com ênfase nos fatores de risco cardiovasculares preexistentes. Inicialmente, discutem como a HCQ e AZT podem

levar a prolongamento do intervalo QTc e arritmias cardíacas, sugerindo maior monitoramento desses pacientes. A respeito dos estudos com essas drogas, mencionam um estudo *in vitro* que apresentou ação inibidora da HCQ e CQ contra o SARS-CoV2-2, seguido de estudos retrospectivos e prospectivos com resultados benéficos, além de um ensaio clínico conduzido em Manaus, Brasil, que mostrou que altas doses de HCQ são prejudiciais. Em suma, os autores afirmam que, apesar de algum potencial parcial de HCQ e AZM na terapia para a COVID-19 ter sido confirmado em alguns estudos de caso, os efeitos prejudiciais de ambos os medicamentos não podem ser totalmente negligenciados e que sem o monitoramento científico adequado das reações adversas graves, a combinação pode ter um impacto desastroso. No entanto, considerando que não há opção melhor no momento, o manejo razoável com estratégia cuidadosa de vigilância pode se tornar promissor para reduzir significativamente as arritmias ventriculares ou cardíacas induzidas por medicamentos e as anormalidades cardíacas súbitas com o uso desses medicamentos.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Em análise crítica, os autores baseiam suas conclusões em ensaios pequenos e com falhas metodológicas e, atualmente, há ensaios mais robustos que avaliaram a eficácia e segurança desses medicamentos na COVID-19. Além disso, os autores não mencionaram como foi feito o levantamento bibliográfico para a condução desta revisão.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

# REFERÊNCIAS

1. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz L Vormehr M, *et al.* **Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine.** July 20th 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20140533
2. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, *et al.* **Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates.** N Eng J Med (2020). Doi: 10.1056/NEJMoa2024671
3. Prync A E S. **Vacunas para SARS-CoV-2, diferentes estrategias de los desarrollos en curso.** Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2020; 40(2): 63-75.
4. Consórcio EBMPHET. **COVID-19 Severity in Europe and the USA: Could the Seasonal Influenza Vaccination Play a Role?** SSRN. 2020 Jun 16:3621446. doi: 10.2139/ssrn.3621446. Preprint.
5. Lan S-H, Lai C-C, Huang H-T, Chang S-P, Lu L-C, Hsueh P-R. **Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2020;106103. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920302867
6. Ghazy RM, Elmaghraby A, *et al.* **Effectiveness and Safety of Chloroquine or hydroxychloroquine as a mono-therapy or in combination with Azithromycin in the treatment of COVID-19 patients: Systematic Review and Meta-Analysis, 2020.** https://doi.org/10.1101/2020.07.25.20162073
7. Jeong HE, Lee H, Shin HJ, Choe YJ, Filion KB, Shin J-Y. **Association between NSAIDs use and adverse clinical outcomes among adults hospitalised with COVID-19 in South Korea: A nationwide study.** medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.06.01.20119768. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/06/16/2020.06.01.20119768.abstract
8. Mittra I, Souza R, *et al.* **Resveratrol and Copper for treatment of severe COVID-19: an observational study (RESCU 002), 2020.** doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.21.20151423.
9. Wang N, Zhan Y, Zhu L *et al.* **Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients.** Cell Host & Microbe 28, 1–10, 2020. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005
10. Dabestani A, DeAngelo D, Chhay S, *et al.* **Medication utilization in patients in New York hospitals during the COVID-19 pandemic.** American Journal of Health-System Pharmacy, zxaa251, https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa251
11. Gokhale Y, Mehta R, Karnik N *et al.* **Tocilizumab improves survival in patients with persistent hypoxia in severe COVID-19 pneumonia.** EClinicalMedicine 24 (2020). https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100467
12. Soleimani Z, Soleimani A. **ADRS due to COVID-19 in midterm pregnancy: successful management with plasma transfusion and corticosteroids, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine (2020) DOI: 10.1080/14767058.2020.1797669**
13. Wada S, Nagasaki Y, *et al.* **Neurological Disorders Identified during Treatment of a SARS-CoV-2 Infection, 2020.** Intern Med Advance Publication, doi: 10.2169/internalmedicine.5447-20
14. Ohe M, Furuya K, Goudarzi H. **Hydroxychloroquine and Azithromycin as Treatments for COVID-19.** GMJ 2020; 31: 337-338. Doi: http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.82
15. Smith K, Krajewski KC, Krajewski MPK. **Practical considerations in prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.** American Journal of Health-System Pharmacy, zxaa245. Doi: https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa245

16. Mohammad FS, Karmakar V, Irfan Z. **Hydroxychloroquine and azithromycin combination could be lethal to covid-19 patients.** Farmacia, 2020, vol. 68, 3. doi: https://doi.org/10.31925/farmacia.2020.3.2
17. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 33: página 1-página 83.

## ESTRATÉGIA DE BUSCA:

## CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 82: busca realizada em 29 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

**Apêndice 1:** Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

| Nº | Nº DE REGISTRO/PAÍS | CLASSE TERAPÊUTICA | INTERVENÇÃO (GRUPOS) | CONTROLE | STATUS | DATA DE REGISTRO | FINANCIAMENTO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | NCT04491240/ Federação Russa | Terapia avançada | exossomos derivados de células-tronco mesenquimais (CTMs) | Placebo | Inscrição por convite | 29/07/2020 | State-Financed Health Facility "Samara Regional Medical Center Dinasty"; Clinics of the Federal State Budgetary Educational Institution SSMU; Samara Regional Clinical Hospital V.D. Seredavin |
| 2 | NCT04490486/ EUA | Terapia celular | Células-tronco mesenquimais derivadas de tecido do cordão umbilical | Placebo | Ainda não recrutando | 29/07/2020 | Joshua M Hare; University of Miami |
| 3 | NCT04490239/ EUA | Anticoagulante | Heparina sódica intranasal (porcina) | Sem comparador | Ainda não recrutando | 29/07/2020 | Joshua Sharp; University of Mississippi, Oxford |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 1 | 22/03/2020 | Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19 | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |
| 2 | 23/03/2020 | Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado. | Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE |
| 3 | 25/03/2020 | Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado | Associação Beneficente Síria |
| 4 | 26/03/2020 | Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity | Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas |
| 5 | 01/04/2020 | Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia | Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza |
| 6 | 01/04/2020 | Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| 7 | 03/04/2020 | Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide | Associação Beneficente Síria |
| 8 | 03/04/2020 | Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19 | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |
| 9 | 03/04/2020 | Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19) | Hospital Brigadeiro UGA V-SP |
| 10 | 04/04/2020 | Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 11 | 04/04/2020 | Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2 | CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em |
| 12 | 04/04/2020 | Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2 | Sociedade Benef. Israelita Bras. |
| 13 | 04/04/2020 | Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19 | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| 14 | 04/04/2020 | Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus | Instituto D'or de Pesquisa e Ensino |
| 15 | 04/04/2020 | Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados | Hospital Alemão Oswaldo Cruz |
| 16 | 05/04/2020 | Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização | Hospital Santa Paula (SP) |
| 17 | 08/04/2020 | Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19 | Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP |
| 18 | 08/04/2020 | Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2 | Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda. |
| 19 | 08/04/2020 | Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo | Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE |



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 20 | 08/04/2020 | Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III | Instituição Instituto René Rachou/ |
| 21 | 11/04/2020 | Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19) | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP |
| 22 | 14/04/2020 | Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2 | Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ |
| 23 | 14/04/2020 | Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico | Hospital Vera Cruz S. A. |
| 24 | 14/04/2020 | Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 | Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ |
| 25 | 14/04/2020 | Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2 | Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda. |
| 26 | 17/04/2020 | Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave | Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO |
| 27 | 17/04/2020 | Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2 | Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA. |
| 28 | 17/04/2020 | Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19 | Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG |
| 29 | 18/04/2020 | Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo | Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 30 | 18/04/2020 | Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19 | Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP |
| 31 | 21/04/2020 | Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado | Fundação de Saúde Comunitária de Sinop |
| 32 | 23/04/2020 | HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos | Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB |
| 33 | 23/04/2020 | HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos. | Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA |
| 34 | 25/04/2020 | O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto | Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH |
| 35 | 25/04/2020 | Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção | Hospital Israelita Albert Einstein |
| 36 | 26/04/2020 | Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19 | Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA |
| 37 | 01/05/2020 | Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado | Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP |
| 38 | 03/05/2020 | Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19 | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP |
| 39 | 03/05/2020 | A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil. | Universidade Federal do Acre – UFAC |



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 40 | 03/05/2020 | Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe | Fundação Antonio Prudente |
| 41 | 03/05/2020 | O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado | Departamento de Clínica Médica |
| 42 | 05/12/2020 | Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado | União Brasileira De Educação e Assistência |
| 43 | 05/12/2020 | Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2 | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |
| 44 | 05/12/2020 | Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19 | Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO |
| 45 | 05/12/2020 | A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego | Associação Dr. Bartholomeu Tacchini |
| 46 | 15/05/2020 | O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |
| 47 | 15/05/2020 | Ventilador Eletropneumático FRANK 5010 | Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS |
| 48 | 16/05/2020 | Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos. | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 49 | 16/05/2020 | Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |
| 50 | 16/05/2020 | Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19. | Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto |
| 51 | 19/05/2020 | Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19. | Fundação Faculdade Regional de Medicina |
| 52 | 20/05/2020 | Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19. | Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais |
| 53 | 20/05/2020 | Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19 | União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer |
| 54 | 21/05/2020 | Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) | Centro de Ciências Biológicas e da Saúde |
| 55 | 22/05/2020 | Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP |
| 56 | 23/05/2020 | Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos | Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB |
| 57 | 23/05/2020 | Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2 | Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR |
| 58 | 23/05/2020 | Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19 | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |
| 59 | 23/05/2020 | EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 | Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto |



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 60 | 23/05/2020 | Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado | Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ |
| 61 | 24/05/2020 | Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará | Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA |
| 62 | 24/05/2020 | Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19 | Universidade Federal de Pelotas |
| 63 | 25/05/2020 | Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19). | Hospital Vera Cruz S. A. |
| 64 | 25/05/2020 | Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH) | Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais |
| 65 | 25/05/2020 | Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2 | Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP |
| 66 | 25/05/2020 | Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina | Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS |
| 67 | 25/05/2020 | Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19 | Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS |
| 68 | 25/05/2020 | Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave | Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR. |
| 69 | 26/05/2020 | Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP |



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 70 | 26/05/2020 | Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19 | Secretaria de Estado da Saúde |
| 71 | 27/05/2020 | Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO | ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA |
| 72 | 29/05/2020 | Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus) | SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN |
| 73 | 30/05/2020 | O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado. | Hospital São Rafael S.A |
| 74 | 30/05/2020 | Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária | Unidade Saúde-Escola |
| 75 | 30/05/2020 | COVID 19 e secreção vaginal | Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM |
| 76 | 31/05/2020 | Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório. | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP |
| 77 | 01/06/2020 | Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19 | Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ |
| 78 | 01/06/2020 | Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 | Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A. |
| 79 | 03/06/2020 | Plasma de convalescente para COVID-19 | Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino |
| 80 | 03/06/2020 | Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares. | Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães |



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 81 | 02/06/2020 | Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19 | Associacao Brasileira de Ozonioterapia |
| 82 | 02/06/2020 | Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado | Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino |
| 83 | 02/06/2020 | Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19. | Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto |
| 84 | 02/06/2020 | Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado | Faculdade de Medicina – UFRJ |
| 85 | 02/06/2020 | Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO) | Hospital Universitário |
| 86 | 02/06/2020 | Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2. | Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas |
| 87 | 04/06/2020 | Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante. | Universidade Federal de São Paulo |
| 88 | 04/06/2020 | Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba | Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB |
| 89 | 08/06/2020 | Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2 | Universidade de Passo Fundo |
| 90 | 08/06/2020 | Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego | Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO |
| 91 | 08/06/2020 | Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave. | Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 92 | 08/06/2020 | Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC). | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP |
| 93 | 06/06/2020 | Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19 | Universidade Federal do Rio Grande do Sul |
| 94 | 10/06/2020 | Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh | Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH |
| 95 | 10/06/2020 | Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19 | Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP |
| 96 | 13/06/2020 | Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP |
| 97 | 13/06/2020 | Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19 | Universidade Federal de Pernambuco – UFPE |
| 98 | 13/06/2020 | Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19 | Fundação Oswaldo Cruz |
| 99 | 13/06/2020 | Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19 | Universidade Federal do Ceará/PROPESQ |
| 100 | 15/06/2020 | Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022. | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP |
| 101 | 15/06/2020 | Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19. | Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC) |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 102 | 15/06/2020 | Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19 | Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) |
| 103 | 18/06/20 | Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde | Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ |
| 104 | 18/06/20 | Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19. | Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP) |
| 105 | 18/06/20 | Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19 | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP |
| 106 | 18/06/20 | Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19 | Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein |
| 107 | 22/06/20 | Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19 | Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz) |
| 108 | 22/06/20 | Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado | Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE |
| 109 | 22/06/20 | Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19 | Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo) |
| 110 | 22/06/20 | Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19 | Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG |
| 111 | 22/06/20 | Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2 | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 112 | 22/06/20 | Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada. | Hospital Alemão Oswaldo Cruz |
| 113 | 25/06/20 | Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado | Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS |
| 114 | 25/06/20 | Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19 | Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe |
| 115 | 25/06/20 | 214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19 | Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP |
| 116 | 25/06/20 | I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19 | Hospital Santa Paula – SP |
| 117 | 25/06/20 | Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511 | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP |
| 118 | 29/06/20 | A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL) | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP |
| 119 | 29/06/20 | ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19 | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP |
| 120 | 29/06/20 | PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave | Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 121 | 29/06/20 | Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados. | Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP |
| 122 | 29/06/20 | Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID) | Hospital Alemão Oswaldo Cruz |
| 123 | 02/07/20 | Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais. | Hospital São Rafael – HSR/Bahia |
| 124 | 02/07/20 | Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos | Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC |
| 125 | 02/07/20 | Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2 | Hospital Alemão Oswaldo Cruz. |
| 126 | 02/07/20 | Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19 | Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ |
| 127 | 02/07/20 | Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19 | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP |
| 128 | 12/07/20 | Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos | Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP |
| 129 | 12/07/20 | Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com Covid-19 | Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 130 | 12/07/20 | Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19. | Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará- ICS/UFPA |
| 131 | 12/07/20 | Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP |
| 132 | 12/07/20 | Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528. | Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP |
| 133 | 12/07/20 | Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19. | Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. |
| 134 | 12/07/20 | Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP |
| 135 | 19/07/20 | Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata. | Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás- IPTSP/UFG |
| 136 | 19/07/20 | HEROES study- The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study- Estudo multicêntrico internacional | Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro- IPUB/UFRJ |
| 137 | 19/07/20 | Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus | Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul- UFMS |
| 138 | 19/07/20 | Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203 | Saraiva & Berlinger Ltda- EPP/SP |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 139 | 19/07/20 | Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19 | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP |
| 140 | 19/07/20 | Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 | Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein |
| 141 | 19/07/20 | Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19. | Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará- PROPESQ/UFC |

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972